

## Wybrane doniesienia literaturowe

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Dudzisz-Śledź M, Wysocki P. *Oncology courier*. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 316–319. DOI: 10.5603/OCP.2017.0042.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Monika Dudzisz-Śledź, Piotr Wysocki**

### **Uaktualnione wytyczne *American Society of Clinical Oncology* i *Cancer Care Ontario* dotyczące stosowania preparatów modujących obrót kostny u chorych na raka piersi z przerzutami do kości**

W październiku 2017 roku na łamach czasopisma „*Journal of Clinical Oncology*” zostały opublikowane uaktualnione wytyczne *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) i *Cancer Care Ontario* (CCO) dotyczące stosowania preparatów modyfikujących obrót kostny (BMA, *bone-modifying agents*) w leczeniu chorych na raka piersi z przerzutami (mBC, *metastatic breast cancer*). Zmiany oparte są w głównej mierze na opublikowanych niedawno wynikach badań III fazy i dotyczą odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami BMA oraz znaczenia BMA w kontroli bólu.

Zgodnie z wytycznymi chore na mBC powinny otrzymywać BMA. Dostępnymi opcjami są denosumab (podawany w dawce 120 mg podskórnie co 4 tygodnie), kwas pamidronowy (w dawce 90 mg dożylnie co 3–4 tygodnie) oraz kwas zoledronowy (podawany dożylnie w dawce 4 mg co 12 tygodni lub co 3–4 tygodnie). Żaden z tych preparatów nie ma przewagi nad innymi. Działanie przeciwbólowe BMA jest ograniczone i preparaty te nie powinny być stosowane wyłącznie w celu opanowania bólu. W leczeniu bólu związanego z przerzutami do kości u chorych na raka piersi należy stosować, zgodnie z aktualnymi standardami, leki przeciwbólowe, radioterapię, leczenie chirurgiczne, systemowe leczenie przeciwnowotworowe oraz leczenie wspomagające bądź też chore powinny pozostawać pod opieką ośrodków zajmujących się leczeniem bólu.

### **Komentarz**

Uaktualnione wytyczne ASCO i CCO systematyzują przede wszystkim kwestię odstępów czasowych pomiędzy dawkami kwasu zoledronowego u mBC. Na podstawie badań III fazy, opublikowanych w ciągu ostatniego roku, wykazano równoważną aktywność i bezpieczeństwo stosowania kwasu zoledronowego w standardowej dawce 4 mg *i.v.* co 4 lub 12 tygodni. Aktualne wytyczne jednoznacznie wskazują na możliwość dawkowania kwasu zoledronowego raz na 3 miesiące od samego początku terapii opartej na tym modulatorze obrotu kostnego.

Drugim, istotnym, aspektem wytycznych jest wskazanie na brak wyraźnej przewagi denosumabu w zakresie aktywności klinicznej czy bezpieczeństwa w porównaniu z kwasem zoledronowym czy pamidronowym. W kontekście aktualnych ograniczeń refundacyjnych dla denosumabu jest to ważna informacja, pozwalająca zapewnić chore na raka piersi o optymalnej profilaktyce powikłań kostnych w przypadku stosowania kwasu zoledronowego czy pamidronowego.

### **Źródło**

1. Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, et al. Role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer: An American Society of Clinical Oncology–Cancer Care Ontario focused guideline update. *J Clin Oncol*. 2017; 10. doi: 10.1200/JCO.2017.75.4614.

Piotr Wysocki

## San Antonio 2017. Metaanaliza *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* — wyraźne korzyści z uzupełniającej chemioterapii zagęszczoną dawką, szczególnie w ramach sekwencyjnych schematów

Podczas 40<sup>th</sup> *Breast Cancer Conference* zaprezentowano wyniki metaanalizy *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) dotyczącej korzyści ze stosowania uzupełniającej chemioterapii zagęszczoną dawką (ddAC, ddEC) oraz schematów z sekwencyjnym stosowaniem antracyklin i taksanów. Metaanaliza objęła indywidualne dane 10 tysięcy pacjentów biorących udział w 7 badaniach klinicznych, w których porównywano zagęszczenie dawki chemioterapii (co 2 tygodnie) ze standardową (co 3 tygodnie), oraz 11,5 tysiąca chorych z 9 badań porównujących schematy sekwencyjne antracykliny, a następnie jednoczesną chemoterapię antracyklinami z taksanami. Zastosowanie chemioterapii zagęszczoną dawką po 10 latach obserwacji wiązało się ze znamiennym zmniejszeniem względnego ryzyka nawrotu o 17% i zgonu o 15% w porównaniu ze standardową chemioterapią. Z kolei zastosowanie chemioterapii sekwencyjnej w porównaniu z jednoczesnym stosowaniem antracyklin i taksanów wiązało się ze znamiennym zmniejszeniem względnego ryzyka nawrotu o 13% i zgonu o 11%. Znamienne korzyści z bardziej intensywnej chemioterapii oraz sekwencyjnego stosowania antracyklin i taksanów obserwowano zarówno w przypadku raka ER-pozytywnego, jak i ER-negatywnego. W przeprowadzonej metaanalizie nie wykazano żadnych różnic w zakresie bezpieczeństwa czy odległych działań niepożądanych

między chemioterapią zagęszczoną dawką vs. standardową dawką.

### Komentarz

Wyniki analizy EBCTCG jednoznacznie wskazują, że skrócenie odstępów pomiędzy kursami chemioterapii opartej na antracyklinach (AC, EC) oraz sekwencyjne stosowanie antracyklin i taksanów znamienne zmniejsza ryzyko nawrotu choroby i zgonu. Na podstawie tych wyników należy jednoznacznie stwierdzić, że jednoczesne stosowanie antracyklin i taksanów w ramach uzupełniającego leczenia chorych na raka piersi **nie powinno mieć miejsca w praktyce klinicznej**. Z kolei chemioterapia oparta na antracyklinach ze skróceniem odstępów pomiędzy kursami (ddAC, ddEC) jest wartościową i bezpieczną opcją terapeutyczną, która powinna być stosowana, szczególnie w przypadku chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu.

### Źródło

1. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, et al. Increasing the dose density of adjuvant chemotherapy by shortening intervals between courses or by sequential drug administration significantly reduces both disease recurrence and breast cancer mortality: An EBCTCG meta-analysis of 21,000 women in 16 randomised trials. *San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2017. 6 Dec 2017.

## San Antonio 2017. Rybocyklib w skojarzeniu z hormonoterapią (goserelina + tamoksyfen/inhibitor aromatazy) — skuteczny u przedmenopauzalnych chorych na zaawansowanego raka piersi

Do badania III fazy MONALEESA-7 zakwalifikowano 672 chore przed menopauzą z rozpoznaniem zaawansowanego, przerzutowego raka piersi. Mediana wieku chorych wynosiła 43 lata [rybocyklib + hormonoterapia (HTH)] oraz 45 lat (placebo + HTH). W ramieniu z rybocyklibem 87 chorych otrzymywało tamoksyfen, a 248 — inhibitor aromatazy (IA, *aromatase inhibitor*), natomiast w ramieniu z placebo — odpowiednio 90 i 247. U ponad 56% pacjentek stwierdzono przerzuty narządowe, a 23–24% wyłączenie przerzuty w kościach. Zastosowanie rybocyklibu wiązało się ze znamiennym zmniejszeniem względnego ryzyka progresji o 45% [współczynnik hazardu (HR, *hazard ratio*) 0,553, 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,441–0,694], bez wyraźnych różnic w przypadku stosowania tamoksyfenu (HR 0,58) lub IA (HR 0,57). W ramieniu z rybocyklibem

zaobserwowano znamienne większy odsetek objawowych odpowiedzi — 40,9% w porównaniu z 29,7% (50,9% vs. 36,4% u chorych z przerzutami mierzalnymi). Korzyść kliniczną (w postaci odpowiedzi całkowitych i częściowych oraz stabilizacji choroby) odniosło 80% i 67% chorych, odpowiednio w ramieniu z rybocyklibem i placebo. W ramieniu z rybocyklibem, działania niepożądane związane były z 4-krotnie większym prawdopodobieństwem przerw w leczeniu oraz 6-krotnie większym prawdopodobieństwem redukcji dawki. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w stopniu G3–G4 według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) należały neutropenia (60,6% — rybocyklib, vs. 3,6% — placebo), niedokrwistość (3,0% vs. 2,1%), zmęczenie (1,2% vs. 0%), biegunka (1,5% vs. 0,3%). Ocena jakości życia według protokołu *European Organisation*

for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality of life questionnaire (EORTC QLQ-C30) wykazała znacznie lepsze, klinicznie istotne parametry w ramieniu z rybocyklibem.

## Komentarz

Wyniki badania MONALEESA-7 jednoznacznie wykazały aktywność rybocyklibu (inhibitora CDK4/6) u chorych na hormonozależnego raka piersi przed menopauzą. Co więcej, po raz pierwszy wykazano aktywność rybocyklibu w skojarzeniu z selektywnym modulatorem receptora estrogenowego — tamoksyfenem. Badanie

to potwierdza również zasadność decyzji Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) o rejestracji inhibitorów CDK4/6 do stosowania u chorych przed menopauzą w skojarzeniu z hormonoterapią (IA lub fulwestrant) pod warunkiem stosowania efektywnej, farmakologicznej supresji funkcji jajników.

## Źródło

1. Tripathy D, Sohn J, Im S-A, et al. GS2-05. First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. San Antonio Breast Cancer Symposium 2017. 6 Dec 2017.

## San Antonio 2017. Brak korzyści ze stosowania trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym u chorych na raka piersi bez nadekspresji HER2

Do badania III fazy NSABP B-47 zakwalifikowano 3,2 tysiąca chorych na raka piersi bez nadekspresji HER2 (IHC 1+, 2+ bez amplifikacji) z cechą N0 (grupa wysokiego ryzyka) lub N+. W ramach leczenia uzupełniającego pacjentki otrzymywały klasyczną chemioterapię 4 × AC (doksorubicyna + cyklofosfamid), następnie 12 × PXL (paklitaksel) lub 6 × TC (docetaksel i cyklofosfamid), a następnie były randomizowane do ramienia otrzymującego przez 12 miesięcy trastuzumab lub poddanego wyłącznie dalszej obserwacji. Po okresie obserwacji wynoszącym 46 miesięcy wykazano, że zastosowanie trastuzumabu nie wiązało się z żadnymi dodatkowymi korzyściami w porównaniu ze standardowym leczeniem uzupełniającym. Odsetki 5-letnich przeżyć wolnych od choroby (DFS, *disease-free survival*) wynosiły 89,6% i 89,2%, odpowiednio, w ramieniu z trastuzumabem i kontrolnym [współczynnik hazardu (HR, *hazard ratio*) 0,98,  $p = 0,09$ ], a 5-letnich przeżyć całkowitych (OS, *overall survival*), odpowiednio, 94,8% i 96,2% (HR 1,33,  $p = 0,14$ ).

## Komentarz

Na podstawie retrospektywnej analizy podgrup z badań rejestracyjnych dla trastuzumabu stosowanego w leczeniu uzupełniającym (NSABP-B31 i N9831) postawiono hipotezę mówiącą o tym, że korzyści z tego leku mogą odnosić również chore na raka piersi wykazującego ekspresję (ale nie nadekspresję) HER2. Naturalną konsekwencją było więc zaprojektowanie i przeprowadzenie badania NSABP B-47 mającego to zweryfikować. Brak korzyści ze stosowania trastuzumabu po uzupełniającej chemioterapii u chorych na raka piersi bez amplifikacji *HER2* (FISH < 2,0) lub bez nadekspresji HER2 (IHC 1+, 2+) stanowi potwierdzenie, że aktualny standard leczenia uzupełniającego jest postępowaniem optymalnym.

## Źródło

1. Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE, et al. GS1-02. NSABP B-47 (NRG oncology): Phase III randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with adriamycin (A) and cyclophosphamide (C) → weekly paclitaxel (WP), or docetaxel (T) and C with or without a year of trastuzumab (H) in women with node-positive or high-risk node-negative invasive breast cancer (IBC) expressing HER2 staining intensity of IHC 1+ or 2+ with negative FISH (HER2-Low IBC). San Antonio Breast Cancer Symposium, 6 December 2017.

## San Antonio 2017. Nowe dane dotyczące nab-paklitakselu w leczeniu chorych na raka piersi

Podczas generalnej sesji zaprezentowano dwa ciekawe doniesienia oceniające odległe przeżycia chorych poszerzające wiedzę dotyczącą roli nab-paklitakselu w leczeniu chorych na raka piersi. Pierwsze badanie (GeparSepto) dotyczyło przedoperacyjnej chemioterapii z wykorzystaniem nab-paklitakselu, a drugie — CALGB40502/NCCTG N063H — aktywności nab-paklitakselu w leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi.

Analiza badania GeparSepto dotyczyła chorych na potrójnie-ujemnego (TNBC, *triple negative breast cancer*) oraz hormonozależnego raka piersi (HR+), które w ramach leczenia przedoperacyjnego otrzymywały 12 kursów paklitakselu lub nab-paklitakselu (w dawce 125 mg/m<sup>2</sup>), a następnie 4 × EC (epirubicynę + cyklofosfamid). Zastosowanie nab-paklitakselu zwiększało znamienne odsetki całkowitych odpowiedzi patologicznych o 9% (z 29% do 38%), przy czym w przypadku TNBC z 26% do 48%. Na podstawie analizy przeżyć, przeprowadzonej po 49 miesiącach obserwacji, wykazano znamienne zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu o 31% [współczynnik hazardu (HR, *hazard ratio*) 0,69, *p* = 0,0044] przy odsetkach 4-letnich przeżyć wolnych od nawrotu (DFS, *disease-free survival*) wynoszących 83,5% i 76,2%, odpowiednio w ramieniu z nab-paklitakselem i paklitakselem. W analizie podgrup chorych na TNBC odsetki 4-letnich DFS wynosiły odpowiednio 78,7% i 68,6%, a w HR+, odpowiednio, 80,8% i 72,8% dla nab-paklitakselu i paklitakselu.

W badaniu CALGB40502/NCCTGN063H 799 chorych na uogólnionego raka piersi randomizowano do ramienia z nab-paklitakselem w dawce 150 mg/m<sup>2</sup>, paklitakselem w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> lub iksabepilonem w dawce 16 mg/m<sup>2</sup> (chemioterapię w każdym ramieniu stosowano co tydzień trzy razy z tygodniem przerwy). Wszystkie chore otrzymywały również bewacyzumab. W analizie wykazano brak istotnych różnic pomiędzy nab-paklitakselem i paklitakselem w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*). Z kolei paklitaksel okazał się znamienne lepszy niż iksabepilon. W ramieniu z paklitakselem mediana OS wynosiła 27,1 miesiąca, w ramieniu z nab-paklitakselem — 24,2 miesiąca, a w ramieniu z iksabepilonem — 23,6 miesiąca. Istotne różnice w zakresie OS obserwowano jedynie pomiędzy ramieniem z paklitakselem a iksabepilonem. W analizie podgrup w zakresie PFS i OS wykazano trend w kierunku wyższej aktywności nab-paklitakselu u chorych na TNBC oraz paklitakselu w u chorych na raka HR+.

### Komentarz

Zaprezentowane badania wskazują na aktywność nab-paklitakselu w leczeniu chorych na raka piersi, jednak nie dają jednoznacznych dowodów na ogólną przewagę tego leku nad klasycznym paklitakselem stosowanym w cotygodniowej dawce.

W przypadku uogólnionego raka piersi w pierwszej linii leczenia standardowy paklitaksel nie jest na pewno mniej skuteczny od nab-paklitakselu, szczególnie u chorych na raka piersi HR+.

W odniesieniu do leczenia przedoperacyjnego zastosowanie nab-paklitakselu wiąże się z wyższym odsetkiem całkowitych remisji histopatologicznych (pCR, *pathological complete remission*) oraz ze zmniejszeniem ryzyka nawrotu w porównaniu ze standardowym paklitakselem. Należy podkreślić, że w analizie podgrup wykazano, że u chorych, u których uzyskano pCR, nie obserwuje się różnic w zakresie OS i DFS pomiędzy nab-paklitakselem a paklitakselem. Różnice w DFS na korzyść nab-paklitakselu zarysowują się natomiast w przypadku chorych, u których nie uzyskano pCR.

Podsumowując, w kontekście aktualnej praktyki klinicznej, w leczeniu paliatywnym paklitaksel w rytmie cotygodniowym jest aktywnym schematem. Z kolei w leczeniu przedoperacyjnym u chorych nieuzyskujących pCR po zastosowaniu schematów zawierających cotygodniowy paklitaksel, szczególnie w przypadkach TNBC, należy rozważać leczenie uzupełniające. W tej grupie chorych optymalnym postępowaniem wydaje się stosowanie kapecytabiny zgodnie z wynikami badania CREATE-X.

### Źródła

1. Schneeweiss A, Jackisch C, Schmatloch S, et al. Survival analysis of the prospectively randomized phase III GeparSepto trial comparing neoadjuvant chemotherapy with weekly nab-paclitaxel with solvent-based paclitaxel followed by anthracycline/cyclophosphamide for patients with early breast cancer — GBG69. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 5–9, 2017. Abstract GS3-05. [abstracts2view.com/sabcs/view.php?nu=SABCS17L\\_943&terms=J](https://abstracts2view.com/sabcs/view.php?nu=SABCS17L_943&terms=J).
2. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, et al. GS3-06. Long-term follow-up of CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance): A randomized phase III trial of weekly paclitaxel (P) compared to weekly nanoparticle albumin bound nab-Paclitaxel (NP) or ixabepilone (IX) +/- bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). San Antonio Breast Cancer Symposium, 7 December 2017.
3. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *New Engl J Med*. 2017; 376: 2147–2159. DOI: 10.1056/NEJMoa1612645.

## San Antonio 2017. Skojarzenie trastuzumabu z pembrolizumabem potencjalnie obiecującą opcją u chorych na HER2-dodatniego raka piersi opornych na terapię anty-HER2

Do badania fazy Ib/II zakwalifikowano 58 chorych na HER2-dodatniego raka piersi, u których doszło do niepowodzenia leczenia opartego na trastuzumabie lub T-DM1. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response ratio*). W ramach fazy Ib chore z guzami PD-L1+ otrzymywały jedną z dwóch dawek pembrolizumabu (2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc.) + trastuzumab w cyklach 3-tygodniowych. W fazie II stosowano pembrolizumab w dawce 200 mg + trastuzumab co 3 tygodnie. Odsetek obiektywnych odpowiedzi w fazie Ib wynosił 17%, a w fazie II — 15% (PD-L1+) oraz 0% (PD-L1-). W grupie chorych PD-L1+ mediana czasu kontroli choroby [(DCR, *disease control rate*), na który składają się odpowiedzi całkowite i częściowa oraz stabilizacja choroby] wynosiła 11,1 miesiąca, a mediana czasu odpowiedzi 3,5 miesiąca. Odsetek 12-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji wyniósł 13% (PD-L1+) oraz 0% (PD-L1-), a 12-miesięcznych przeżyć całkowitych, odpowiednio, 65% i 12%. Obecność nacieków limfocytarnych w macierzy guza (sTIL, *stromal TIL*) wiązała się z lepszą odpowiedzią i kontrolą choroby. U 41% chorych z guzami PD-L1+ stwierdzano obecność nacieków limfocytarnych > 5% sTIL. W przy-

padku chorych PD-L1+ z sTIL  $\geq 5\%$  ORR wynosił 39%, a DCR — 47%. U chorych z nasiekami sTIL < 5% odsetki ORR i DCR były równe 5%.

### Komentarz

Wyniki badania PANACEA wskazują na potencjalną aktywność immunoterapii u chorych na HER2-dodatniego raka piersi po niepowodzeniu terapii anty-HER2. Liczne badania przedkliniczne wskazują na rolę mechanizmów immunologicznych w rozwoju oporności na terapię anty-HER2 związaną z aktywacją punktów kontrolnych. Uzyskane wyniki wskazują na zasadność przeprowadzenia badania III fazy porównującego skuteczność skojarzenia terapii anty-PD1 + anty-HER2 z aktualną praktyką kliniczną u chorych dobranych pod kątem biomarkera (sTIL).

### Źródło

1. Loi S, Giobbie-Hurder A, Gombos A, et al. GS2-06. Phase Ib/II study evaluating safety and efficacy of pembrolizumab and trastuzumab in patients with trastuzumab-resistant HER2-positive metastatic breast cancer: Results from the PANACEA (IBCSG 45-13/KEYNOTE-014) study. San Antonio Breast Cancer Symposium 2017. 6 Dec 2017.